

VU Research Portal

Improve the night, improve the day

van Kooten, J.A.M.C.

2020

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

van Kooten, J. A. M. C. (2020). *Improve the night, improve the day: Better sleep (measurement) in pediatric oncology*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

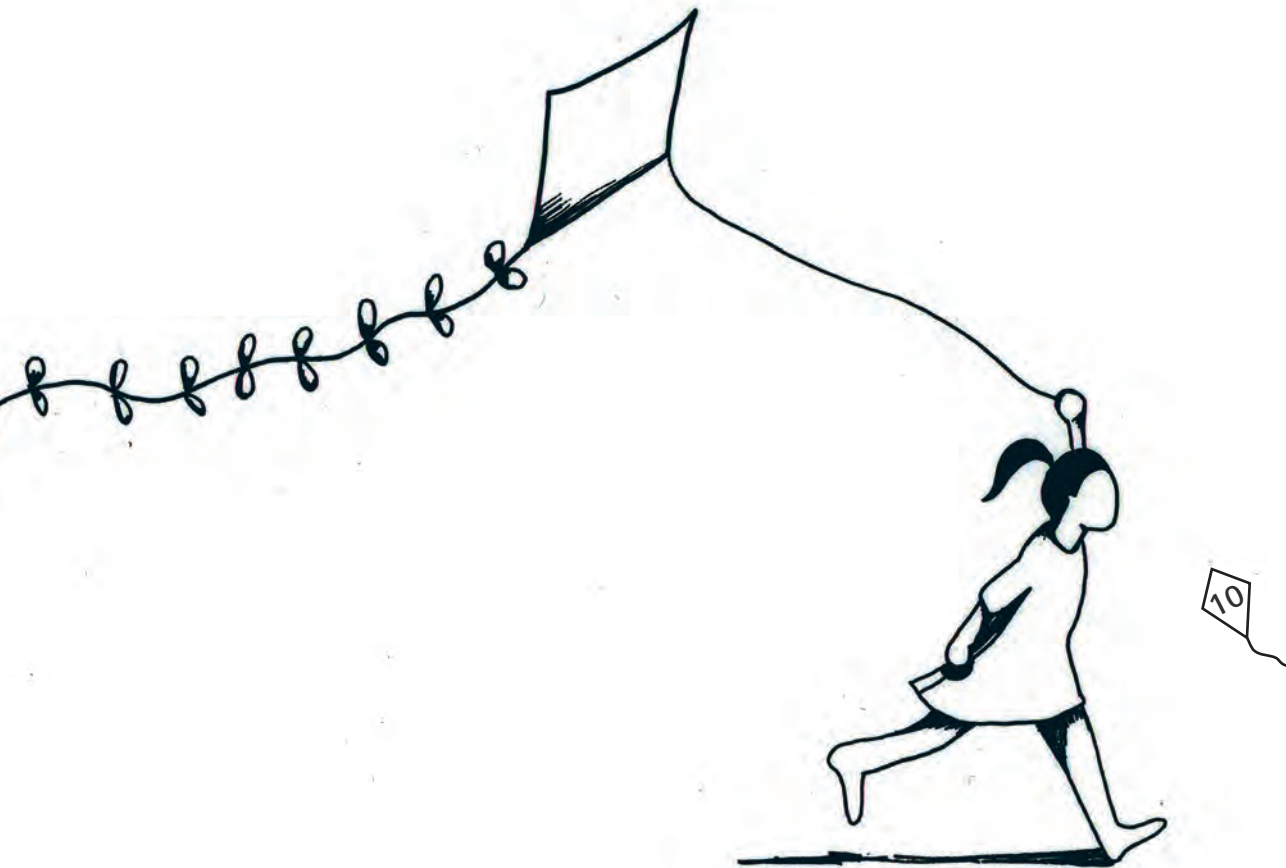
E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

10

Chapter 10

Nederlandse samenvatting – Summary in Dutch



In dit proefschrift worden verschillende studies beschreven, die gezamenlijk twee hoofddoelen dienden. Ten eerste (deel 1) het verbeteren van de methoden om slaap te meten, vooral in adolescenten. Ten tweede (deel 2) het vergaren van inzicht in slaapproblemen binnen de kinderoncologie.

Hoofdstuk 1 (de introductie) schetst de context waarin de studies in dit proefschrift zijn uitgevoerd. De definitie van een gezonde hoeveelheid slaap en goede kwaliteit slaap verandert met de leeftijd. Ook verschillen de typische slaapproblemen per ontwikkelingsstadium. Dit moet in acht worden genomen als we naar slaap kijken binnen een bepaalde groep. In het bijzonder in adolescenten komt een goede nachtrust nogal eens in het gedrang, wanneer bedtijden opschuiven door zowel biologische veranderingen als toename van activiteiten in de avonduren, maar de wekker voor school vroeg blijft gaan. Slaapproblemen kunnen het individuele functioneren overdag belemmeren door invloed op de regulatie van emoties en gedrag, cognitie, en fysieke aspecten zoals pijn. Ook heeft belemmerd individueel functioneren invloed op het functioneren van een gezin.

In hoofdstuk 1 worden de verschillende constructen binnen het begrip ‘slaap’ gevisualiseerd in een conceptueel model. Een construct is een variabele die men wil meten, maar die niet direct waarneembaar is. Aan de verschillende constructen zijn ook verschillende meetmethoden gekoppeld. In de studies die hier worden besproken, komen verschillende constructen voorbij: slaapkwantiteit (het aantal minuten dat iemand slaapt of wakker is) wordt gemeten met beweegmeters – hierna ‘accelerometers’ genoemd; slaapkwaliteit (verstoringen bij het in slaap vallen of in slaap blijven, en gedrag rondom slaap) wordt gemeten met vragenlijsten; en ten slotte kan men overdag gevolgen ervaren van slechte slaap, ook deze worden gemeten met vragenlijsten.

Er worden momenteel veel verschillende accelerometers gebruikt in onderzoek, maar deze zijn niet allemaal gevalideerd en er bestaan nog geen referentiewaarden voor kinderen. De vragenlijsten die momenteel beschikbaar zijn kennen ook hun beperkingen. Er bestaat nog geen vragenlijst die voor alle kinderen van 0 tot 18 jaar gebruikt kan worden en veel vragenlijsten zijn óf niet gevalideerd, óf bleken van onvoldoende kwaliteit bij validatieonderzoek. Om al deze redenen was het eerste doel van dit proefschrift om het meten van slaap te verbeteren. Enerzijds werden hiervoor twee slaap itembanken in adolescenten gevalideerd. Een itembank is een verzameling items (vragen) die allemaal hetzelfde construct meten. Adolescenten waren de doelgroep omdat er voor deze leeftijdsfase geen goed gevalideerde vragenlijst was en ze wel extra risico op slaapproblemen hebben. Anderzijds werden accelerometer uitkomsten van gezonde kinderen gebundeld om algemene referentiewaarden te creëren.

Goed slapen is voor iedereen belangrijk, maar kinderen met een levensbedreigende ziekte hebben extra belang bij goede (nacht)rust. Elk jaar worden ongeveer 600 kinderen in Nederland gediagnosticeerd met kanker. De 5-jaars-overleving is inmiddels bijna 80%, maar een groot deel van de kinderen dat kanker overleeft, krijgt vervolgens wel te maken met problemen met het mentale en fysieke functioneren, die de kwaliteit van leven kunnen beïnvloeden. Zowel patiënten als hun ouders lopen risico op het ontwikkelen van slaapproblemen. Dit komt bijvoorbeeld door stress, nachtelijke verstoringen door klachten zoals pijn en misselijkheid, en schade aan de regulerende structuren voor slaap in het brein. Daarnaast werken tijdens de frequente ziekenhuisopnames, omgevingsfactoren verstrend op slaap. Eerder onderzoek in niet-kinderoncologische populaties heeft uitgewezen dat infuuspompalarmen als meest verstrend worden ervaren. Goed slapen bevordert fysiek en mentaal herstel, terwijl slecht slapen interfereert met gezonde coping. Daarom was het tweede doel van dit proefschrift om ons inzicht in slaapproblemen in de kinderoncologie te vergroten. De focus lag enerzijds op de relatie tussen infuuspompalarmen en slaap bij kinderen die opgenomen waren voor chemotherapie, en hun ouders. Anderzijds is de relatie tussen slaap en executief functioneren onderzocht in kinderen na behandeling voor een hersentumor, aangezien zij zowel risico lopen op slaapproblemen als op cognitieve problemen.

Deel 1 – Het meten van slaap

In **hoofdstuk 2, 3 en 4** worden de v1.0 PROMIS Sleep Disturbance en Sleep-Related Impairment itembanken voor volwassenen gevalideerd in adolescenten. PROMIS staat voor *patient-reported outcomes measurement information system* en is een - inmiddels multinationalaal - consortium dat itembanken ontwikkelt. Dit gaat middels een zorgvuldig proces waarin ook gebruik wordt gemaakt van reeds bestaande vragenlijsten. Er wordt gewerkt met moderne statistische technieken voor het bepalen van de eigenschappen van de vragen, genaamd *item response theory* (IRT). In een IRT model worden alle vragen in een vragenlijst gerangschikt op moeilijkheidsgraad: hardlopen is bijvoorbeeld moeilijker dan zelfstandig staan. IRT maakt door deze rangschikking computer adaptief testen (CAT) mogelijk. De computer selecteert steeds de volgende vraag op basis van antwoorden op eerdere vragen: iemand die niet zelfstandig kan staan, hoeft je vervolgens niet te vragen of hij/zij kan hardlopen. Het doel van PROMIS is om door middel van deze gestandaardiseerde itembanken de kwaliteit en efficiëntie van patiëntenzorg en wetenschappelijk onderzoek te vergroten.



Hoofdstuk 2 beschrijft de inhoudsvaliditeit van de PROMIS Sleep Disturbance en Sleep-Related Impairment itembanken. Vierentwintig middelbare scholieren (12-18 jaar), zeven ouders en zes slaapexperts werd gevraagd om de inhoud van de itembanken te beoordelen op relevantie en begrijpelijkheid. Dit resulteerde in de herformulering van twee items uit de Sleep Disturbance itembank, de andere vragen werden relevant en begrijpelijk bevonden door alle drie de groepen.

De volgende stap in het valideren van de itembanken is beschreven in **hoofdstuk 3**. De structurele validiteit werd onderzocht door middel van factoranalyse op data van 958 middelbare scholieren (11-19 jaar). Bij factoranalyse wordt er getest of alle items inderdaad gerelateerd zijn aan één onderliggende factor, oftewel aan het te meten construct. Beide volwassen itembanken bleken meerdere constructen te meten in adolescenten (multidimensioneel), terwijl ze bedoeld waren om een enkel construct te meten (unidimensioneel). Bovendien is unidimensionaliteit een vereiste om IRT analyse uit te voeren en uiteindelijk CAT te kunnen toepassen. Daarom werden de items die samen beter één construct vertegenwoordigden geïdentificeerd, en vormden deze items een aangepaste Sleep Disturbance itembank met 23 (origineel 27) items, en een aangepaste Sleep-Related Impairment itembank met 11 (origineel 16) items.

Naast de inhoudsvaliditeit en de structurele validiteit, werden andere psychometrische eigenschappen van de slaap itembanken onderzocht in **hoofdstuk 4**: het testen van de IRT modellen; CAT simulatie; meetinvariantie (meet de itembank hetzelfde construct in verschillende groepen); betrouwbaarheid (hoe onderscheidend is de totaalscore, ondanks meetfouten); test-hertest betrouwbaarheid (in hoeverre komen totaal scores van dezelfde persoon overeen, als je een test na twee weken herhaalt); en constructvaliditeit (verschillen scores in groepen waartussen je verschil in slaapproblemen verwacht). De data van de middelbare scholieren ($n = 1013$, 11-19 jaar) werd aangevuld met data van 33 patiënten van een slaapkliniek (11-19 jaar). De Sleep Disturbance-23 itembank was nog niet unidimensioneel genoeg, waardoor IRT analyse en CAT simulatie niet konden worden uitgevoerd. De test-hertest betrouwbaarheid en constructvaliditeit waren beide adequaat. De Sleep-Related Impairment-11 itembank had een goed passend IRT model en presteerde adequaat in de CAT simulatie. Test-hertest betrouwbaarheid en constructvaliditeit waren voldoende. Beide aangepaste itembanken kunnen derhalve gebruikt worden in adolescenten in de volledige vorm, de Sleep-Related Impairment-11 kan daarnaast ook als CAT gebruikt worden.

In **hoofdstuk 5** wordt de focus gericht op slaapkwantiteit, gemeten met accelerometers. Het doel van deze meta-analyse was om referentiewaarden voor kinderen te genereren en om met meta-regressie analyse te kijken naar het effect van leeftijd, geslacht, plaatsing (bijvoorbeeld pols) en type accelerometer (*piezoelectric* of *micro-electrical mechanical system*). De gemiddelde uitkomsten van 83 studies (n = 9068 gezonde kinderen) werden gebundeld. De uitkomsten *wake after sleep onset* (het aantal waakminuten na in slaap vallen), slaapefficiëntie (SE, het percentage slaapminuten van in slaap vallen tot opstaan), totale slaaptijd (TST, het aantal slaapminuten van in slaap vallen tot opstaan), en *sleep onset latency* (SOL, het aantal minuten van in bed liggen tot in slaap vallen) werden meegenomen. Deze uitkomsten moesten berekend zijn met het Sadeh-algoritme, dit is het meest gebruikte algoritme in kinderen. De resultaten van de meta-analyse toonden een hoge heterogeniteit. Dat wil zeggen dat de resultaten van de verschillende geïnccludeerde studies niet goed vergelijkbaar zijn. Meta-regressie analyse toonde een significant TST en SOL verschil tussen leeftijdsgroepen, en SE verschil tussen de twee typen accelerometer. Vanwege de hoge heterogeniteit en de gevonden significante verschillen tussen subgroepen, kunnen we nog niet één set referentiewaarden aanbevelen. De gevonden waarden kunnen wel gebruikt worden als er geen specifieke controlegroep beschikbaar is voor een studie.

Deel 2 – Slaap in de kinderoncologie

In **hoofdstuk 6** werd gekeken naar de invloed van infuuspompalarmen op slaap van kinderen met kanker en hun ouders. Bij 19 kinderen (2-17 jaar) en 30 ouders (27-51 jaar) werd tijdens opname voor chemotherapie slaapkwantiteit (accelerometer) en tevredenheid met slaap (cijfer in een slaapdagboek) gemeten. Daarnaast vulden ouders vragenlijsten in over hun slaapkwaliteit en over aan slaap gerelateerde gevolgen overdag. In totaal waren er data van 40 nachten voor kinderen en 46 nachten voor ouders beschikbaar. Infuuspompalarmen gingen 's nachts vaak af. Voor ouders was de mediaan 3 keer/6 minuten lang en voor kinderen 5 keer/10 minuten lang. De slaapkwaliteit van ouders was slecht in het ziekenhuis. Echter, zowel voor kinderen als voor ouders was er geen directe relatie tussen slaapkwantiteit of tevredenheid en aantal of duur van de nachtelijke alarmen. Dit impliceert dat, hoewel klinische ervaring en eerder onderzoek aantoont dat alarmen wel degelijk bijdragen aan slechte slaap, er andere persoonlijke- en omgevingsfactoren (ook) een belangrijke rol spelen. Deze factoren moeten verder in kaart gebracht worden.

De laatste studie, beschreven in **hoofdstuk 7**, kijkt naar de relatie tussen slaap (*Sleep Disturbance Scale for Children*) en gedragsmatig executief functioneren (*Behavior Rating Inventory of Executive Functioning*) in 82 kinderen (8-18 jaar) na behandeling voor een hersentumor. Executief functioneren is een breed subdomein van cognitief functioneren en omhelst alle regelfuncties die nodig zijn om doelgericht taken uit te voeren – denk bijvoorbeeld aan planning, aandacht en werkgeheugen, maar ook aan het beheersen van impulsief gedrag. De data in hoofdstuk 7 betreft door ouders gerapporteerde data over kinderen na behandeling voor een hersentumor, die problemen met neurocognitief functioneren aangaven. Dit was baseline data van een *randomized controlled trial* naar neurofeedbacktraining om neurocognitie te verbeteren. Onze resultaten toonden dat bijna de helft van deze kinderen een slaapprobleem had. Emotionele problemen en hyperactiviteit/inattentie (gemeten met de *Strength and Difficulties Questionnaire*) kwamen uit de analyse als mogelijke risicofactoren voor deze slaapproblemen. Ook was er een significante relatie tussen slaap en executief functioneren, waarbij kinderen met meer slaapproblemen ook meer problemen met executief functioneren hadden. Dit impliceert dat slaap een goed punt van interventie zou kunnen zijn om executief functioneren te verbeteren.

Hoofdstuk 8 reflecteert op de bevindingen in dit proefschrift en bediscussieert de klinische betekenis en de onderwerpen die nog op de onderzoeksagenda staan. Aangezien de PROMIS Sleep Disturbance itembank slaapproblemen niet als één construct kan meten in adolescenten, luidt het voorstel om een modulaire aanpak te volgen. Elk construct (algehele slaapkwaliteit, in slaap vallen, in slaap blijven, slaaphygiëne, gevolgen overdag) heeft daarbij een eigen set vragen, met daarbij leeftijd-specifieke vragen die ingezet kunnen worden. Bij het meten van slaapkwantiteit met een accelerometert dienen uitkomsten van een studiegroep bij voorkeur nog vergeleken te worden met een studie-specifieke controlegroep, en dus nog niet met algemene referentiewaarden. Aangezien de huidige commerciële accelerometers data van mindere kwaliteit dan wel mindere transparantie genereren, is het belangrijk om goed gevalideerde, professionele accelerometers te gebruiken voor onderzoeksdoeleinden.

Dit proefschrift stipt twee belangrijke manieren aan om slaap bij kinderen met kanker (en hun ouders) te verbeteren. Enerzijds is het belangrijk om de ziekenhuisomgeving minder verstorend te maken. Verstoringen van slaap door geluid, licht, en zorgpersoneel kunnen verminderd worden door zorgpersoneel te onderwijzen, ‘verboden te storen’ periodes in te stellen, en felheid van licht en geluid te verminderen. Dit laatste kan door technische oplossingen of met oordoppen en slaapmaskers. Anderzijds is systematische aandacht voor slaapkwaliteit en gevolgen van slechte slaap overdag

tijdens en na oncologische behandeling vereist. In het Prinses Máxima Centrum zou dat kunnen door het implementeren van slaapvragenlijsten in KLIK (kwaliteit van leven in kaart), een portaal waarin door patiënten of ouders gerapporteerde uitkomsten kunnen worden gebruikt in de klinische praktijk. Dit portaal wordt momenteel al gebruikt om kwaliteit van leven te monitoren. Aangezien veel slaapproblemen behandelbaar zijn, kan er bij problemen een *stepped-care* aanpak worden gevolgd: kinderen met milde problemen krijgen voornamelijk informatie, maar kinderen die meer hinder van hun probleem ondervinden worden doorverwezen naar een psycholoog of een slaapkliniek. Daarnaast is het voorstel om bij kinderen die problemen met neurocognitief functioneren hebben, naast de cognitieve testen ook de slaapkwaliteit en -kwantiteit te meten. Verbetering van slaap zou kunnen bijdragen aan verbetering van cognitief functioneren. Op de onderzoeksagenda staat verder het valideren en implementeren van de voorgestelde modulaire aanpak om slaap te meten bij kinderen met kanker, alsook het optimale moment voor interventie te identificeren.

Kernboodschappen

- Improve the night, improve the day.
- Voor het meten van een slaapconstruct – of dat nu met accelerometers of vragenlijsten wordt gedaan – is een weloverwogen keuze voor een gevalideerd meetinstrument en beschikbare normwaarden daarbij belangrijk.
- De aangepaste PROMIS Sleep Disturbance en Sleep-Related Impairment itembanken zijn geschikt bevonden voor het meten van slaap in adolescenten. De Sleep-Related Impairment itembank is daarnaast ook geschikt als CAT.
- De beste aanpak om slaapkwaliteit en gevolgen van slechte slaap overdag te meten bij kinderen is mogelijk een modulaire aanpak: de verschillende constructen (algehele slaapkwaliteit, in slaap vallen, in slaap blijven, slaaphygiëne en gevolgen overdag) zijn elk in een andere module vertegenwoordigd. Per module moet er een set met algemene vragen komen, waaraan leeftijd-specifieke vragen kunnen worden toegevoegd.
- Bij het meten van slaapkwantiteit met een accelerometer kunnen verkregen waarden het beste worden afgezet tegen die van een studie-specifieke controlegroep. Deze dienen gemeten te worden met een gevalideerde, professionele accelerometer.
- Slaap in kinderen met kanker en hun ouders kan verbeterd worden door tijdens opname versturende omgevingsfactoren te minimaliseren.

- Het systematisch monitoren van slaap tijdens en na oncologische behandeling, en vervolgens ingrijpen volgens de principes van *stepped-care*, kan slaap bij kinderen met kanker verbeteren.
- Op de onderzoeksagenda staat het valideren en implementeren van de reeds beschreven modulaire aanpak, en het bepalen van de optimale timing voor meetmomenten en interventie.
- Als kinderen last hebben van verminderd neurocognitief functioneren, dan kan - naast het meten van cognitieve functies - het meten van slaap leiden tot waardevolle inzichten en mogelijkheden tot interventie.